

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



UD D
E DI
ON

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) _____

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado OHIO

Dirección _____

Ciudad CINCINNATI Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad SANTAFÉ DE BOGOTÁ Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) 1. JAMES RICHARD HARTKE 2. MARK WALDEN LUNDY

Identificación _____

Dirección 1. WEST CHESTER, OHIO, E.U.A.; 2. CINCINNATI, OHIO, E.U.A.;

Ciudad _____

_____ Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención METODOS DE AUMENTAR EL VOLUMEN OSEO QUE COMPRENDEN LA ADMINISTRACION DE UNA AGONISTA FP SELECTIVO QUE NO OCURRE NATURALMENTE Y UN COMPUESTO DE ANTIRESORCION A UN SUJETO QUE REQUIERE TAL TRATAMIENTO.

PRIORIDAD REIVINDICADA: SÍ ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD: ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Fecha Marzo 5, 1999 (31) No. Solicitud 60/122923

Para publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61K 31/20 2317/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos métodos para aumentar el volumen óseo que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere de tal tratamiento. Esta invención se refiere adicionalmente a un método para tratar o evitar trastornos óseos que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere de tal de tal tratamiento.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	No. 15698	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	No. 15698	☒
Recibo de la tasa respectiva	No.	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación		☐
Si se reivindica prioridad Andina:		
Copia de la primera solicitud		☐
Traducción oficial		☐
Si se reivindica prioridad Unionista:		
Copia certificada de la primera solicitud:		☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior		
Traducción simple		☐
Capitulo descriptivo		☒
Dibujos planos necesarios		☐
Capítulo reivindicatorio		☒
Tarjeta archivo propiedad según formato		☒
Tarjeta archivo temático según formato		☒
Extracto para publicación según formato		☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms		☐
Otros documentos		☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. No. 68.228

73/17



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECEIBO OFICIAL DE DCA N° 10,521
FECHA: 17 DE FEBRERO DE 2011

IMPORTE	TIPO DCA	VALOR	VALOR	VALOR	VALOR
RECORRAR UNIDAD ASOCIADOS	CONSIGNACION	10,521	10,521	10,521	10,521

DEBITO: MENSAJERÍA

TOTAL DEBITO: 10,521

1. GASTOS DE MENSAJERÍA

VALOR DE GASTOS DE MENSAJERÍA
TOTAL: 10,521

10,521
10,521

DEBITO: MENSAJERÍA COMO DEL PAGO

RESPONSABLE:



RECIBO DE DCA AFILIADO AL INTERINTE N°

17465 3

MÉTODO DE AUMENTAR EL VOLUMEN ÓSEO UTILIZANDO AGONISTAS FP SELECTIVOS QUE NO OCURREN NATURALMENTE Y COMPUESTOS DE ANTIRESORCIÓN

5

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a nuevos métodos para aumentar el volumen óseo que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un compuesto de antiresorción a un sujeto que requiere tal tratamiento. Esta invención adicionalmente provee métodos para tratar o evitar trastornos del hueso que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un compuesto de antiresorción a un sujeto que requiere tal tratamiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El trastorno metabólico del hueso más común es la osteoporosis. La osteoporosis generalmente se puede definir como una reducción en la cantidad de hueso, o como la atrofia del tejido esquelético. En general, existen dos tipos de osteoporosis: primaria y secundaria. "Osteoporosis secundaria" es el resultado de un proceso o agente de enfermedad identificable. Sin embargo, aproximadamente 90% de todos los casos de osteoporosis es "osteoporosis primaria". La osteoporosis primaria incluye la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis asociada al envejecimiento (que afecta a la mayoría de los individuos mayores de los 70 a 80 años), y la osteoporosis ideopática que afecta hombres y mujeres de mediana edad y más jóvenes.

Para algunos individuos osteoporóticos la pérdida de tejido óseo es suficientemente considerable para causar falla mecánica de la estructura

ósea. Las fracturas óseas frecuentemente ocurren, por ejemplo, en la cadera y columna vertebral de mujeres que adolecen de osteoporosis posmenopáusica. También puede resultar cifosis (curvatura anormalmente aumentada de la espina torácica).

5 La remodelación ósea ocurre durante toda la vida, renovando el esqueleto y manteniendo la resistencia del hueso. Esta remodelación comprende la erosión y llenado de lugares discretos sobre la superficie del hueso por un grupo organizado de células llamadas "unidades multicelulares básicas" o "BMU". Los BMU principalmente consisten de
10 osteoclastos y osteoblastos y sus precursores celulares. En el ciclo de remodelación, el hueso es reabsorbido en el lugar de un BMU "activado" por un osteoclasto, formando una cavidad de resorción. Esta cavidad luego se llena con hueso por osteoblastos.

En la osteoporosis se desarrolla un desbalance en el proceso de
15 remodelación ósea se en que el hueso es reabsorbido a una velocidad más rápida de lo que se fabrica. Aun cuando este desbalance ocurre en cierto grado en la mayoría de los individuos, tanto hombres como mujeres, a medida que envejecen, es mucho más severo en la osteoporosis, particularmente aquellos que desarrollan la forma posmenopáusica de la
20 condición. La pérdida ósea acelerada también puede resultar de la administración de medicamentos, tales como corticosteroides; reposo prolongado en cama; desuso de una extremidad; y microgravedad. Una consecuencia de está pérdida ósea es la eliminación total de las estructuras trabeculares y un deterioro de la arquitectura del hueso de
25 modo que el hueso restante se reduce de manera desproporcionada en resistencia. (Ver, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of

Mineral Metabolism, Tercera Edición (M.J. Favus, Editor, 1996).

Se cree que regresar totalmente el hueso a la resistencia normal, se debe formar nueva estructura trabecular para restituir la arquitectura y aumentar la masa ósea. Adicionalmente se cree que cuando la restitución de la arquitectura normal se asocia no solamente con un aumento en la resistencia, sino también un regreso a la rigidez normal y capacidad de absorción de choques, el hueso es menos propenso a fracturarse. Los sujetos que adolecen de otros trastornos óseos tales como artritis reumatoide, enfermedad periodontal, y fracturas también pueden beneficiarse de tratamiento que restituyen la masa ósea y la arquitectura normal al hueso.

Han existido muchos intentos de tratar trastornos óseos con una variedad de agentes farmacológicos con el propósito de o detener la pérdida adicional del hueso o producir un aumento neto en la masa ósea. Existen agentes de antiresorción, tales como bisfosfonatos, que retrasan adicionalmente la pérdida ósea, y existen agentes anabólicos, tales como PTH, fluoruro, y prostaglandinas, que construyen hueso. Pero, ninguno de estos agentes construyen hueso que es substancialmente similar, i.e., estructural y arquitecturalmente, al tipo de hueso perdido.

El tratamiento de trastornos óseos con agentes farmacológicos se discute en las siguientes referencias: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Novena Edición, (A.G. Gilman, L.S. Goodman et al., Editores, 1996); W.A. Peck, et al., Physicians Resource Manual on Osteoporosis (1987), publicado por National Osteoporosis Foundation; y Principles of Bone Biology, (J.P. Bilezikian et al., Editores, 1996).

Entre los tratamientos para la osteoporosis sugeridos en la literatura

está la administración de bisfosfonatos u otros fosfonatos que tienen actividad ósea. Ver, por ejemplo, Herbert Fleisch, Biofosfonates in Bone Disease, Tercera Edición (1997); Storm et al., "Efecto de la Terapia de Etidronato Cíclico Intermitente en la Mineralización Ósea y Régimen de Fracturas Mujeres con Osteoporosis Posmenopáusica", 322 New England Journal of Medicine 1265 (1990); y Watts et al., "Tratamiento de Etidronato Cíclico Intermitente de la Osteoporosis Posmenopáusica", 322 New England Journal of Medicine 73 (1990). Tales tratamientos que utilizan una variedad de bisfosfonatos se describen en la Patente de los Estados Unidos 4,761,406, Flora et al., expedida el 2 de agosto de 1988; la Patente de los Estados Unidos 4,812,304, Anderson et al., expedida el 14 de marzo de 1989; la Patente de los Estados Unidos 4,812,311, Uchman, expedida el 14 de marzo de 1989; y la Patente de los Estados Unidos 4,822,609, Flora, expedida el 18 de abril de 1989. El uso de bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis, y otros trastornos que involucran el metabolismo anormal del calcio y fosfato, también se describe en la Patente de los Estados Unidos 3,683,080, Francis, expedida el 8 de agosto de 1972; la Patente de los Estados Unidos 4,330,537, Francis, expedida el 28 de octubre de 1980; la Patente de los Estados Unidos 4,267,108, Blum et al., expedida el 12 de mayo de 1981; la Publicación de Patente Europea 298,553, Ebetino, publicada el 11 de enero de 1989; y Francis et al., "Propiedades Químicas, Bioquímicas, y Medicinales de los Difosfonatos", The Role of Phosphonates in Living Systems, Capítulo 4 (1983).

La administración de estrógeno también se utiliza como un medio para evitar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Esta terapia

típicamente comprende la administración diaria de 0,625 miligramos a 1,25 miligramos, aproximadamente, de estrógenos conjugados, o cantidades equivalentes de otras hormonas estrogénicas. El estrógeno también se puede utilizar para tratar la osteoporosis. Ver, por ejemplo,

5 Barzel, "Estrógenos en la Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis Posmenopáusica: un Resumen", 85 American Journal of Medicine 847 (1988); Barzel, "Terapia de Estrógeno para la Osteoporosis: Es Eficaz?", Hospital Practice 95 (1990); Ettinger, et al., "La Pérdida Ósea Posmenopáusica se Evita mediante el Tratamiento con Estrógeno de Baja

10 Dosificación con Calcio", 106 Annals in Internal Medicine 40 (1987); Lindsay, et al., "La Dosis Mínima Eficaz de Estrógeno para la Prevención de Pérdida Ósea Posmenopáusica", 63 Obstetrics and Gynecology 759 (1984); "Estrógeno", Drug Information 1765 (1990); y la Publicación de Patente Mundial 92 14474, McOsker, publicada el 3 de septiembre de

15 1992. Adicionalmente, el uso de estrógeno ha estado asociado con ciertos efectos secundarios, tal como sangrado uterino. Ver, Rudy, "Terapia de Reemplazo Hormonal - Cómo Seleccionar la Mejor Preparación y Régimen", 88 Postgraduate Medicine 157 (1990).

PTH y prostaglandinas, especialmente prostaglandinas de la serie E

20 (e.g., PGE₂), se conocen que son estimulantes potentes de la reabsorción y formación ósea. La aceleración en la renovación que se observa con estos agentes anabólicos óseos conocidos puede ser perjudicial a un esqueleto ya osteoporótico ya que la reabsorción aumentada puede causar perforación y pérdida de la estructura trabecular o puede debilitar la ya

25 existente estructura trabecular. Adicionalmente, puede ocurrir un aumento de la reabsorción en el hueso cortical. Estos efectos pueden a su vez

conducir a un aumento en la incidencia de fracturas en algunos lugares.

Se ha demostrado también que la $\text{PGF}_{2\alpha}$ es un estimulador de la reabsorción ósea, pero no tan potente como PGE_2 . Se ha sugerido que algunos de los efectos de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ en la reabsorción, formación y repetición celular ósea puede ser mediado por un aumento en la producción endógena de PGE_2 .

Las prostaglandinas, adicionalmente, tienen varias desventajas que limitan su conveniencia para la administración sistémica. Por ejemplo, aunque las prostaglandinas se caracterizan por actividad en un receptor de prostaglandina particular, frecuentemente se enlazan y estimulan otros receptores de prostaglandina. De este modo, se conoce que la administración sistémica de prostaglandinas causa efectos secundarios tales como inflamación, así como también la contracción del músculo liso, broncoconstricción, y vasoconstricción. La administración de análogos de prostaglandina no selectivos igualmente pueden causar efectos secundarios.

Los Solicitantes han revelado anteriormente en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Serial No. 09/248,105 que la administración sistémica de agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente resultan en un efecto anabólico óseo y que la calidad de hueso formado por la administración de los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente es superior a aquel que se forma mediante la administración de otros agentes anabólicos, incluyendo prostaglandinas de la serie E.

Por lo tanto, existe una necesidad persistente de desarrollar métodos para el tratamiento de trastornos óseos que (1) evitan pérdida

ósea adicional y (2) construyen hueso que es substancialmente similar, estructural y arquitectónicamente, al tipo de hueso perdido con un agente específico para el hueso.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos métodos para aumentar el volumen óseo , métodos para aumentar el número trabecular, y métodos para tratar o evitar los trastornos óseos que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un compuesto de antiresorción a un sujeto que requiere tal tratamiento.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10 La invención provee métodos de aumentar el volumen óseo, métodos de aumentar el número trabecular, y métodos de tratar o evitar trastornos óseos mediante la administración a un sujeto una cantidad segura y eficaz de un compuesto de antiresorción y una cantidad segura y
15 eficaz de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente.

Definiciones y Uso de los Términos

 "Trastorno óseo" significa la necesidad de reparación o reemplazo de hueso. Las condiciones en que la necesidad de reparación o reemplazo de hueso pueden surgir incluyen: osteoporosis (incluyendo
20 osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis masculina y femenina senil y osteoporosis inducida por corticosteroide), artritis reumatoide, osteomalacia, mieloma múltiple y otras formas de cáncer, postración prolongada en cama, desuso crónico de una extremidad, anorexia, microgravedad, insuficiencia gonadal exógena y endógena, fractura ósea,
25 no unión, defecto, implante de prótesis y similares.

 "Velocidad de renovación ósea" es la cantidad de reabsorción y

formación de hueso por unidad de tiempo medido o estimado utilizando la incorporación de marcas fluorescentes dentro del hueso, microscopía de campo fluorescente y brillante, y técnicas histomorfométricas o mediante la medición de marcadores del metabolismo óseo. Por ejemplo, un sujeto
 5 puede reabsorber y reemplazar (renovar) aproximadamente 3% de su esqueleto durante un período de 3 meses. Una descripción adicional de técnicas histomorfométricas se puede encontrar en Bone Histomorphometry, 1994, por Eriksen et al., Raven Press.

“Volumen óseo” es el porcentaje del hueso ocupado por una matriz mineralizada. Las mediciones o estimaciones del volumen de la matriz mineralizada se pueden lograr utilizando histomorfometría, tomografía computarizada, imagen de resonancia magnética, Se pueden utilizar mediciones bidimensionales para estimar el volumen tridimensional. Una descripción adicional de técnicas histomorfométricas se puede encontrar
 10 en Bone Histomorphometry, 1994, por Eriksen et al., Raven Press.

“Receptor de prostaglandina excitador” significa receptores prostanoides que causan contracción de los músculos lisos o la liberación de depósitos de calcio interiores. Tales receptores incluyen pero no se limitan a FP, EP₁, EP₃, TP₁ y TP₂

20 “FP” es una abreviación de prostanoide F.

“Agonista FP” es un compuesto con afinidad para el receptor FP que resulta en actividad biológica mensurable (incluyendo pero no limitado a un aumento en el calcio intracelular o la contracción del músculo liso) en células, tejidos, u organismos que contienen el receptor FP. Las pruebas
 25 en células enteras, tejidos, y organismos que demuestran la actividad FP de compuestos son muy conocidos en la técnica. Una prueba

particularmente útil es la Prueba R-SAT™ descrita por Brann, et al., en J. Biomole. Screen, Volumen 1, Número 1, 1996.

5 “Receptor FP” hace referencia a receptores FP humanos conocidos, sus variantes de empalme, y receptores no descritos que preferiblemente enlazan $\text{PGF}_{2\alpha}$. Un receptor FP humano se revela en la Publicación PCT WO 95/00551.

 “Mensurable” significa que el efecto biológico es tanto reproducible como significativamente diferente de la variabilidad de referencia de la prueba.

10 “Que no ocurre naturalmente” significa una gente que no se deriva biológicamente de mamíferos.

 “Análogo de prostaglandina” es un compuesto que no ocurre naturalmente que es estructuralmente similar a una prostaglandina.

15 “Receptor de prostaglandina” o “receptor prostanoide” es una proteína que ocurre naturalmente que enlaza las prostaglandinas, que cuando está enlazada altera la función de una célula. Los receptores de prostaglandina se pueden caracterizar como o excitadores o relajantes. Tales receptores incluyen pero no se limitan a EP_1 , EP_2 , EP_3 , EP_4 , DP, FP, IP, TP_1 y TP_2 . Estos receptores se discuten adicionalmente por Coleman et al., en Pharmacological Reviews, 1994, Volumen 6, No. 2, páginas 205 -
20 229.

 “Selectivo” significa que tiene una preferencia de activación por un receptor específico sobre otros receptores que puede ser determinado cuantitativamente en base a pruebas en células enteras, tejido, u
25 organismo que demuestran la actividad del receptor, tal como la Prueba R-SAT™ que se revela anteriormente. La selectividad de un compuesto se

determina de la comparación de su EC_{50} (o ED_{50} utilizando una prueba de organismo) en los receptores pertinentes. Por ejemplo, un compuesto que tiene un EC_{50} de 8nM en el receptor FP y un EC_{50} de 80 nM en el receptor EP_1 . Tiene una relación de selectividad para el receptor FP sobre el receptor EP_1 de 1:10. Adicionalmente, un compuesto que tiene un EC_{50} de 8nM en el receptor EP_1 y un EC_{50} de 80 nM en el receptor EP_2 . Tiene una relación de selectividad para el receptor EP_1 sobre el receptor EP_2 de 1:10.

“Sujeto” es un animal vertebrado vivo tal como un mamífero (especialmente humano) que requiere de tratamiento.

“Número trabecular” es el número de estructuras trabeculares individuales de hueso por volumen unitario de hueso esponjoso medido o estimado desde una representación bidimensional o una espécimen tridimensional utilizando histomorfometría, tomografía computarizada, o imagen de resonancia magnética.

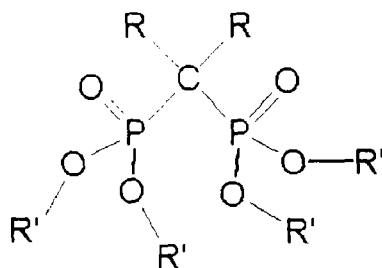
Compuestos de Antiresorción

Los métodos de la presente invención comprenden la administración de uno o más compuestos de antiresorción. Como se utiliza en la presente invención, un “compuesto de antiresorción” es un compuesto que, cuando se administra a un humano u otro sujeto animal, evita la pérdida ósea mediante efecto directo o indirecto en el número de osteoclastos y/o sus metabolismo. Los compuestos de antiresorción preferidos incluyen aquellos que se seleccionan del grupo que consiste de bisfosfonatos, compuestos de estrógeno, SERM, compuestos de calcitonina, antagonistas de los canales de SRC, compuestos de osteoprotegerina, inhibidores de cathepsina K, y mezclas de estos. Agentes de antiresorción

particularmente preferidos incluyen bisfosfonatos, compuestos de estrógeno, y SERM.

Bisfosfonatos:

Los compuestos de antiresorción preferidos útiles en los métodos de esta invención incluyen bisfosfonatos. Como se utiliza en la presente invención, "bisfosfonatos" significa un análogo de pirofosfato que contiene un átomo de carbono que conecta los dos átomos de fósforo en vez de un átomo de oxígeno. De este modo, los bisfosfonatos tienen la siguiente estructura general:



10

Ejemplos específicos de bisfosfonatos útiles en la presente invención se describen en las siguientes referencias, todas se incorporan como referencia en la presente invención: Herbert Fleisch, Biophosphonates un Bone Disease, Tercera Edición (1997); Publicación de Patente Europea 298,553, Ebetino, publicada el 11 de enero de 1989; Publicación de Patente Europea 398,555, betino, publicada el 11 de enero de 1989; la Patente de los Estados Unidos 3,553,314, Francis, expedida el 5 de enero de 1971; la Patente de los Estados Unidos 3,683,080, Francis, expedida el 8 de agosto de 1972; la Patente de los Estados Unidos 3,486,420, Wollman et al., expedida el 5 de noviembre de 1974; la Patente de los Estados Unidos 3,899,496, Schindler et al., expedida el 12 de agosto de 1975; la Patente de los Estados Unidos 3,941,772, Ploger et al., expedida

20

el 2 de marzo de 1976; la Patente de los Estados Unidos 3,957,160, Ploger et al., expedida el 18 de mayo de 1976; la Patente de los Estados Unidos 3,962,432, Schmidt-Dunker, expedida el 8 de junio de 1976; la Patente de los Estados Unidos 3,979,385, Wollmann et al., expedida el 7
5 de septiembre de 1976; la Patente de los Estados Unidos 3,988,433, Ploger et al., expedida el 26 de octubre de 1976; la Patente de los Estados Unidos 4,054,598, Blum et al., expedida el 18 de octubre de 1977; la Patente de los Estados Unidos 4,113,861, Fleisch et al., expedida el 12 de septiembre de 1978; la Patente de los Estados Unidos 4,117,090, Ploger,
10 expedida el 26 de septiembre de 1978; la Patente de los Estados Unidos 4,134,969, Schmidt-Dunker, expedida el 16 de enero de 1979; la Patente de los Estados Unidos 4,267,108, Blum et al., expedida el 12 de mayo de 1981; la Patente de los Estados Unidos 4,304,734, Jary et al., expedida el 8 de diciembre de 1981; la Patente de los Estados Unidos 4,330,537,
15 Francis, expedida el 18 de mayo de 1982; la Patente de los Estados Unidos 4,407,761, Blum et al., expedida el 4 de octubre de 1983; la Patente de los Estados Unidos 4,469,686, Andrews, expedida el 4 de septiembre de 1984; la Patente de los Estados Unidos 4,578,376, Rosini, expedida el 25 de marzo de 1986; la Patente de los Estados Unidos
20 4,608,368, Blum et al., expedida el 26 de agosto de 1986; la Patente de los Estados Unidos 4,621,077, Rosini et al., expedida el 4 de noviembre de 1986; la Patente de los Estados Unidos 4,687,767, Bosies et al., expedida el 18 de agosto de 1987; la Patente de los Estados Unidos 4,687,768, Benedict et al., expedida el 18 de octubre de 1987; la Patente
25 de los Estados Unidos 4,711,880, Stahl et al., expedida el 8 de diciembre de 1987; la Patente de los Estados Unidos 4,719,203, Bosies et al.,

expedida el 12 de enero de 1988; la Patente de los Estados Unidos 4,868,164, Ebetino et al., expedida el 19 de septiembre de 1989; la Patente de los Estados Unidos 4,927,814, Gall et al., expedida el 22 de mayo de 1990; la Patente de los Estados Unidos 4,963,681, Ebetino et al.,
5 expedida el 16 de octubre de 1990; la Patente de los Estados Unidos 4,990,503, Isomura et al., expedida el 5 de febrero de 1991; la Patente de los Estados Unidos 5,071,840, Ebetino et al., expedida el 10 de diciembre de 1991; la Patente de los Estados Unidos 5,128,244, Poland et al., expedida el 7 de julio de 1992; la Patente de los Estados Unidos
10 5,137,880, Ebetino et al., expedida el 11 de agosto de 1992; la Patente de los Estados Unidos 5,391,743, Ebetino et al., expedida el 21 de febrero de 1995; la Patente de los Estados Unidos 5,393,746, Ebetino et al., expedida el 28 de febrero de 1995; la Patente de los Estados Unidos 5,519,013, Ebetino et al., expedida el 21 de mayo de 1996; la Patente de los Estados
15 Unidos 5,574,024, Ebetino et al., expedida el 12 de noviembre de 1996; la Patente de los Estados Unidos 5,538,122, Benedict et al., expedida el 10 de diciembre de 1996; la Patente de los Estados Unidos 5,731,299, Ebetino et al., expedida el 24 de marzo de 1998; la Patente de los Estados Unidos 5,753,634, Ebetino et al., expedida el 19 de mayo de 1998; la
20 Patente de los Estados Unidos 5,760,021, Ebetino et al., expedida el 2 de junio de 1998; la Patente de los Estados Unidos 5,763,611, Ebetino et al., expedida el 9 de junio de 1998; la Patente de los Estados Unidos 5,770,586, Ebetino et al., expedida el 23 de junio de 1998; la Patente de los Estados Unidos 5,856,314, Ebetino et al., expedida el 5 de junio de
25 1999; la Offenlegungsschrift Alemana 2,104,476, Worms, publicada el 17 de agosto de 1972; la Offenlegungsschrift Alemana 2,343,147, Ploeger et

al., publicada el 3 de abril de 1975; la Offenlegungsschrift Alemana 2,360,798, Worms et al., publicada el 26 de junio de 1975; la Offenlegungsschrift Alemana 2,513,966, Schmidt-Dunker, publicada el 7 de octubre de 1976; la Offenlegungsschrift Alemana 2,541,981, Eimers et al., publicada el 24 de marzo de 1977; la Offenlegungsschrift Alemana 3,334,211, Blum, publicada el 4 de abril de 1985; la Publicación de Patente Japonesa 78/59,674, Suzuki et al., publicada el 29 de mayo de 1978; la Publicación de Patente Japonesa 79/135,724, Suzuki et al., publicada el 22 de octubre de 1979; la Publicación de Patente Japonesa 80/98193, Suzuki et al., publicada el 25 de julio de 1980; la Publicación de Patente Europea 88,359, Blum et al., publicada el 14 de septiembre de 1983; la Publicación de Patente Europea 100,718, Beliere et al., publicada el 15 de febrero de 1984; la Publicación de Patente Europea 186,405, Benedict et al., publicada el 2 de julio de 1986; la Publicación de Patente Europea 197,478, Bosies et al., publicada el 15 de octubre de 1986; la Publicación de Patente Europea 230,068, Benedict et al., publicada el 29 de julio de 1987; la Publicación de Patente Europea 273,514, Ebetino et al., publicada el 6 de julio de 1988; la Publicación de Patente Europea 274,158, Ebetino et al., publicada el 13 de julio de 1988; la Publicación de Patente Europea 282,309, Sakamoto et al., publicada el 14 de septiembre de 1988; la Publicación de Patente Europea 282,320, Isomura et al., publicada el 14 de septiembre de 1988; la Publicación de Patente PCT 87/03598, Binderup et al., publicada el 18 de junio de 1987; y la Publicación de Patente PCT 88/00590, Gall et al., publicada el 28 de enero de 1988.

Bisfosfonatos útiles en los métodos de esta invención incluyen:

ácido N-(2'-(3'-metil)piridinil)aminometanofosfonometilfosfínico; ácido N-(2'-(5'-metil)piridinil)aminometanofosfonometilfosfínico; ácido N-(2'-(3'-metil)piperidiniliden)aminometanofosfonometilfosfínico; ácido N-(2'-(5'-metil)piperidiniliden)aminometanofosfonometilfosfínico; ácido 2'-(2'-metil)-
 5 piperidinil)etano-1-fosfono-1-metilfosfínico; ácido 2-(p-aminofenil)-1-hidroxi-etan-1- fosfono-1-metilfosfínico; ácido 2-(m-aminofenil)-1-hidroxi-etan-1- fosfono-1-metilfosfínico; ácido N-(1-(5-amino-2-metil-1-oxo)pentil)-aminometanofosfonometilfosfínico; ácido N-(2'-(3'-metil(piperidinilideno)-aminometanofosfonometilfosfínico; ácido S-(2'-(piridinil)tiometano-fosfono-
 10 metilfosfínico; ácido 2-(2-piridil)-1-hidroxietan-1- fosfono-1-metilfosfínico; ácido 2-(3-piridil)-1-hidroxietan-1- fosfono-1-metilfosfínico; ácido 2-(N-imidazoil)-1-hidroxietan-1- fosfono-1-metilfosfínico; ácido 2-(N-pentil-N-metilamino)-1-hidroxipropan-1-fosfono-1-metilfosfínico; ácido 4-amino-1-hidroxibutan-1-fosfono-1-metilfosfínico; ácido 3-(N-pirolidino)-1-hidroxi-
 15 propan- 1-fosfono-1-metilfosfínico; ácido N-cicloheptilaminometano-fosfonometilfosfínico; ácido S-(p-clorofenil)tiometanofosfonometilfosfínico; ácido (7-dihidro-1-piridin)metanofosfonometilfosfínico; ácido (7-dihidro-1-piridin)hidroximetanofosfonometilfosfínico; ácido (6-dihidro-2-piridin)-hidroximetanofosfonometilfosfínico; ácido 2-(6-pirolpirindin)-hidroxietan-1-
 20 fosfono-1-metilfosfínico; ácido 1-hidroxietan-1,1-bisfosfónico; ácido 1-hidroxipentan-1,1-bisfosfónico; ácido metanobisfosfónico; ácido dicloro-metanobisfosfónico; ácido hidroximetanobisfosfónico; ácido 1-aminoetan-1,1-bisfosfónico; ácido 2-aminoetan-1,1-bisfosfónico; ácido 3-aminopropan-1,1-bisfosfónico; ácido 3-aminopropan-1-hidroxi-1,1-
 25 bisfosfónico; ácido 3,3-dimetil-3-amino-1-hidroxipropan-1,1-bisfosfónico; ácido fenilamino-metanobisfosfónico; ácido N,N-

dimetilaminometanobisfosfónico; ácido N-(2-hidroxi-
 etil)aminometanobisfosfónico; ácido 4-amino-1-hidroxibutan-1,1-
 bisfosfónico; ácido 5-amino-1-hidroxipentan-1,1-bisfosfónico; ácido 6-
 amino-1-hidroxihexan-1,1-bisfosfónico; ácido indan-2,2-bisfosfónico; ácido
 5 hexahidroindan-2,2-bisfosfónico; ácido 2-metilciclobutan-1,1-bisfosfónico;
 ácido 3-clorociclopentan-1,1-bisfosfónico; ácido ciclohexan-1,1-
 bisfosfónico; ácido 2-(2-piridil)-1-hidroxietan-1,1-bisfosfónico; ácido N-(2-
 (5-amino)-piridil)-aminometanobisfosfónico; ácido N-(2-(5-cloro)-piridil)-
 aminometanobisfosfónico; ácido N-(2-(3-picolil))-piridil)-
 10 aminometanobisfosfónico; ácido N-(2-(4-picolil))-piridil)-aminometano-
 bisfosfónico; ácido N-(2-(5-picolil))-piridil)-aminometanobisfosfónico; ácido
 N-(2-(6-picolil))-piridil)-aminometanobisfosfónico; ácido N-(2-(3,4-lutidine))-
 piridil)-aminometanobisfosfónico; ácido N-(2-(2-pirimidil)-aminometano-
 bisfosfónico; ácido N-(2-piridil)-2-aminoetan-1,1-bisfosfónico; ácido N-(2-
 15 piridil)-etan-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(2-piridil)-etan-1,1-bisfosfónico; ácido
 2-(4-piridil)-etan-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(2-(3-picolil))-oxaetan-1,1-
 bisfosfónico; ácido 2-(3-piridil)-1-hidroxietan-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(N-
 imidazol)-1-hidroxietan-1,1-bisfosfónico; ácido 3-(N-pentil-N-metilamino)-
 1-hidroxipropan-1,1-bisfosfónico; ácido 3-(N-pirolidino)-1-hidroxipropan-
 20 1,1-bisfosfónico; ácido N-cicloheptilaminometanobisfosfónico; ácido S-(p-
 clorofenil)tiometanobisfosfónico; ácido (7-dihidro-1-pirindin)metano-
 bisfosfónico; ácido (7-dihidro-1-pirindin)hidroximetanobisfosfónico; (6-
 dihidro-2-pirindin)hidroximetanobisfosfónico; 2-(6-pirolopiridin)1-hidroxi-
 etan-1,1-bisfosfónico; y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables
 25 de estos.

Bisfosfonatos particularmente preferidos para utilizar en los métodos

de esta invención incluyen: ácido 1-hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico (etidronato); ácido dioclorometilenbisfosfónico (clodronato); ácido 3-amino-1-hidroxi-propiliden-1,1-bisfosfonato (pamidronato); ácido 6-amino-1-hidroxi-hexiliden-1,1-bisfosfónico (neridronato); ácido 4-amino-1-hidroxi-butiliden-1,1-bisfosfónico (alendronato); ácido 2-(piridinil)-1-hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico (risedronato); 2-(N-inidazoil)-1-hidroxietiliden-1,1-bisfosfónico (zoledronato); ácido 3-(N-pentil-N-metilamino)-1-hidroxi-propiliden-1,1-bisfosfónico (ibandronato); ácido 3-(N-pirolidino)-2-hidroxi-propilideno-1,1-bisfosfónico; ácido N-cicloheptilaminometilenbisfosfónico (incadronato); ácido S-(p-clorofenil) tiometilenbisfosfónico (tiludronato); ácido (7-dihidro-1-piridin)metilenbisfosfónico; ácido (7-dihidro-1-piridin)-hidroximetilenbisfosfónico; ácido (6-dihidro-2-piridin)hidroximetilenbisfosfónico; ácido 2-(6-pirolpiridin)-1-hidroxietan-1,1-bisfosfónico; ácido 3-dimetilamino-1-hidroxi-propilidenbisfosfónico (olpadronato); ácido 1-hidroxi-2-imadozo(1, 2-a)piridin-3-iletilidenbisfosfónico; y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos.

Compuestos de Estrógeno

Los compuestos de antiresorción preferidos útiles en los métodos de esta invención compuestos de estrógeno. Como se menciona en la presente invención, un "compuesto de estrógeno" hace referencia a hormonas que ocurren naturalmente, compuestos esteroidales sintéticos, y compuestos no esteroidales, y conjugados, metabolitos, fitoestrógenos y derivados de estos, que tienen actividad estrogénica. Los estrógenos que ocurren naturalmente son esteroides que contienen un sistema de anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno. Tales estrógenos que ocurren naturalmente se obtienen de la orina de yeguas embarazadas o se preparan

sintéticamente, utilizando métodos muy conocidos en la técnica. Ver: "Estrógenos", Drug Information 1765 (1990); y Rudy, "Terapia de Reemplazo Hormonal - Como Seleccionar la Mejor Preparación y Régimen", 88 Postgraduate Medicine 157 (1990); y C. Christiansen et al., 5 "Estrógenos, Pérdida Ósea y Prevención", Osteoporosis Int. 7 (1990); todas se incorporan como referencia en la presente invención.

Compuestos de estrógeno útiles en los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, estradiol, estrona, estriol, equilina, equilenina, cipionato de estradiol, valerato de estradiol, etinilestradiol, fosfato de 10 poliestradiol, estropipato, dietilestilbestrol, dienestrol, clorotrianiseno, y mezclas de estos. Una hormona de estrógeno preferida útil en la presente invención es "estrógeno conjugado", que es una mezcla de sales de sodio de los ésteres de sulfato solubles en agua de estrona y equilina. Tales estrógenos conjugados también pueden contener otras sustancias 15 estrogénicas que se encuentran en la orina de yeguas embarazadas, tal como 17-a-dihidroequilina, 17-a-estradiol, equilenina, y 17-a-dihidro-equilenina.

SERM

Los compuestos de antiresorción preferidos útiles en la presente 20 invención incluyen Moduladores del Receptor de Estrógeno Selectivos ("SERM"). Como se menciona en la presente invención, un "SERM" es un compuesto que tiene la actividad agonista del estrógeno de inhibición de la reabsorción ósea, pero que tiene la actividad antagonista del estrógeno sobre otros tejidos, notablemente el tejido del seno y uterino. Los SERM 25 pueden ser esteroides o no esteroides. Los SERM esteroides se ejemplifican por tamoxifen y compuestos relacionados. Los SERM no

esteroides incluyen, por ejemplo, raloxifeno, y compuestos relacionados que se revelan en la Patente de los Estados Unidos 4,418,068, expedida el 29 de noviembre de 1983 (que se incorpora como referencia en la presente invención). Otros SERM se describen en Primer on thee
 5 Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Tercera Edición (M.J. Favus, Editor, 1996) y "Guía Básica a los Mecanismos de la Acción Antiestrógena", J.I. MacGregor et al., Pharmaceutical Review, 1998, ambos se incorporan en la presente invención como referencia.

Compuestos de Calcitonina

10 Entre los compuestos de antiresorción útiles en esta invención están los compuestos de calcitonina. Como se menciona en la presente invención, "compuestos de calcitonina" son hormonas reguladoras de calcio cuya actividad biológica esencial es oponerse a los efectos óseos y renales de la hormona paratiroide, i.e., inhibir la reabsorción ósea y reducir
 15 la excreción urinaria de calcio. La calcitonina natural es una hormona polipéptida de 32 aminoácidos secretada de las células parafoliculares de la glándula tiroides en mamíferos y por la glándula ultimobranquial de aves y peces. La secuencia de aminoácido lineal varía entre especies al igual que la potencia cuando las distintas calcitoninas se administran en
 20 equivalentes de Unidades Internacionales similares, todas estas calcitoninas proveerán eficacia equivalente como un compuesto de antiresorción.

La calcitonina natural se puede aislar de glándulas de mamíferos, i.e., de cerdos, vacas, humanos, etc., o de salmón, anguila, y otras fuentes
 25 mediante un procedimiento similar a aquel que se describe en Behrens, Grinnans, Ann Rev Biochem 38, 83, 1969. Además del aislamiento del

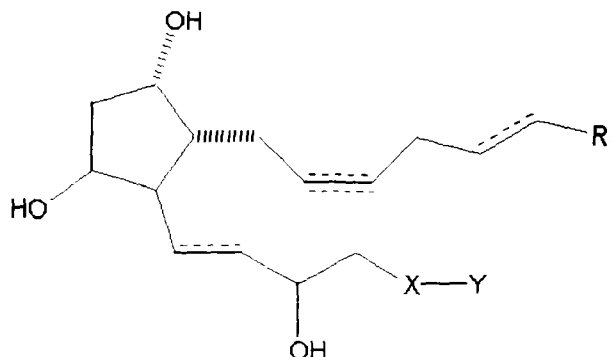
péptido de las glándulas, cualquiera de las secuencias de calcitonina se pueden fabricar mediante procesos sintéticos tales como mediante síntesis de fase sólida (J. Hirt, et al., Rec Trav Chim 98, 143, 1979), o se pueden producir mediante métodos recombinantes (J. W. Jacobs et al., J Biol Chem 254, 10600, 1979). Los compuestos de calcitonina también incluyen híbridos sintéticos-naturales, y análogos, mezclas, peptidomiméticos, y otras variantes de la molécula de calcitonina natural. (Ver, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Tercera Edición (M.J. Favus, Editor, 1996), que se incorpora en la presente invención como referencia.

Agonistas FP Selectivos que No Ocurren Naturalmente

Los métodos de la presente invención comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente. Los agonistas FP que no ocurren naturalmente particularmente preferidos son selectivos para el receptor FP por encima de otros receptores de prostaglandina excitadores en una relación de por lo menos 1:10 aproximadamente, más preferiblemente por lo menos 1:20 aproximadamente, y aún más preferiblemente por lo menos 1:50 aproximadamente. Los agonistas FP que no ocurren naturalmente aún más preferidos son selectivos para los receptores FP por encima de todos los otros receptores prostanoideos en una relación de por lo menos 1:10 aproximadamente, más preferiblemente por lo menos 1:20 aproximadamente, y aún más preferiblemente por lo menos 1:50 aproximadamente.

Agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente particularmente útiles son los análogos de prostaglandina. Ejemplos de tales compuestos son los análogos de prostaglandina que tienen la

siguiente estructura general:



en donde:

R_1 es CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_2 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_2$,
 5 $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_2$, o tetrazol; que se caracteriza en que R_2 es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático, o anillo heteroaromático;

X es $(\text{CH}_2)_n$, donde n es 0 a 3, NH , S , o O ; y

Y es cicloalquilo o una mitad aromática, o sustituida o no sustituida.

10 Los análogos de prostaglandina de la estructura anterior incluyen cloprostenol (Estrumate®), fluprostenol (Equimate®), tiaprost, alfaprostol, delprostenato, froxiprost, latanoprost, 13,14-dihidro-16-((3-trifluorometil)-fenoxi)-16-tetranor prostaglandina $F_{1\alpha}$, 17-((3-trifluorometil)fenil)-17-tetranor prostaglandina $F_{2\alpha}$, 13,14-dihidro-18-tienil-18-dinor prostaglandina $F_{1\alpha}$ y sus análogos.

Otros análogos de prostaglandina de la presente invención incluyen ácido 9-alfa-, 11-alfa-, 15-alfa-trihidroxi-16-(3-clorofenoxi)-omega-tetranor-prosta-4-cis-13-trans-dienóico y sus análogos. Análogos de prostaglandina adicionales también se revelan en CRC Handbook of
 20 Eicosanoids: Prostaglandins and Related Lipids, Volumen I, "Aspectos Químicos y Bioquímicos", Parte B, Editado por Anthony L. Willis, CRC

Press (Boca Raton, 1987), Tabla Cuatro, páginas 80-97 (que se incorpora en la presente invención como referencia), y las referencias dentro.

Los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente que se describen anteriormente son útiles para aumentar el volumen óseo, aumentar el número trabecular a través de la formación de nuevas estructuras trabeculares, aumentar la masa ósea sin aumentar la velocidad de renovación ósea de la corteza existente. Adicionalmente, la calidad del hueso que se forma mediante la administración de estos compuestos es superior a la que se forma mediante la administración de otros agentes anabólicos óseos incluyendo las prostaglandinas de la serie E. La calidad del hueso se refiere a la combinación de matriz ósea (inorgánica y orgánica), masa o volumen óseo, y la arquitectura ósea que imparte resistencia general y resistencia a la fractura al hueso.

Métodos de Uso

La presente invención provee nuevos métodos de aumentar el volumen óseo, métodos de aumentar el número trabecular, y métodos de tratar o prevenir los trastornos óseos que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un compuesto de antiresorción a un sujeto que requiera tal tratamiento. El agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y el compuesto de antiresorción se pueden administrar concurrente y consecutivamente.

Los métodos proporcionados por la invención evitan pérdida ósea adicional a través de detener la reabsorción y estimula a formación de nuevo hueso. Adicionalmente, los métodos proporcionados por la invención pueden estimular la formación de nuevo hueso y mantener la ganancia en el volumen óseo y/o el número trabecular. Debido a que se

cree que la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente no resulta en la regulación positiva de la resorción, se espera que las dosificaciones de tanto el compuesto de antiresorción como el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente no requerirá de ajuste para compensar por el aumento en la resorción que resulta de la administración de otros agentes anabólicos óseos tal como PTH.

En una realización preferida de la invención, el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente se administra primero al sujeto durante el período de tiempo que se requiere para restaurar el volumen óseo del sujeto al nivel deseado. Este período puede durar de 1 mes a 36 meses, aproximadamente, preferiblemente de 6 meses a 24 meses, aproximadamente. Al discontinuar el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente, el compuesto de antiresorción luego se administra al sujeto para mantener el volumen óseo en el nivel deseado. Esto puede ser indefinidamente.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto de antiresorción se administra al sujeto durante algún período de tiempo y luego se discontinúa. El agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente luego se administra al sujeto durante el período de tiempo que se requiere para restaurar el volumen óseo del sujeto al nivel deseado. Este período puede durar de 1 mes a 36 meses, aproximadamente, preferiblemente de 6 meses a 24 meses, aproximadamente. Al discontinuar el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente, un compuesto de antiresorción (el compuesto de antiresorción administrado previamente o un compuesto de antiresorción diferente) luego se administra al sujeto para mantener el volumen óseo en el nivel deseado. Esto puede ser indefinidamente.

En otra realización de la invención, el compuesto de antiresorción y el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente, se administran al sujeto a la misma vez durante el período de tiempo que se requiere para restaurar el volumen óseo al nivel deseado. Este período puede durar de seis meses a 36 meses, aproximadamente, y más preferiblemente de 6 meses a 24 meses, aproximadamente. En ese momento, (1) solamente el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente se puede discontinuar, (2) tanto el compuesto de antiresorción como el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente se pueden discontinuar y un nuevo compuesto de antiresorción, se administra al sujeto, o (3) tanto el compuesto de antiresorción como el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente se pueden discontinuar.

Dosificaciones

El compuesto de antiresorción y el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente ambos se administran en una "cantidad segura y eficaz". La frase "cantidad segura y eficaz", como se utiliza en la presente invención significa una cantidad de un compuesto o composición suficientemente alta para modificar positivamente de manera significativa los síntomas y/o condición a ser tratada, pero suficientemente baja para evitar serios efectos secundarios (en una relación razonable de ventaja/riesgo) dentro de la opinión médica razonable. La cantidad segura y eficaz de un agente para utilizar en el método de la presente invención variará con la condición particular siendo tratada, la edad y condiciones físicas del paciente siendo tratado, la severidad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de terapia concurrente, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado, y factores similares

dentro del conocimiento y experiencia del médico presente.

La cantidad y el régimen de dosificación específicos de un compuesto particular que se administra según los métodos de esta invención es una función de la potencia del compuesto, el paciente que
5 está siendo tratado, la condición que está siendo tratada, la severidad de la condición que está siendo tratada, y la vía de administración para lograr el efecto deseado, así como también otros factores. Preferiblemente, el compuesto se administra en cantidades y en regímenes reconocidos en la técnica como útiles para el tratamiento de trastornos óseos según la
10 práctica médica razonable.

La cantidad apropiada del compuesto de antiresorción seleccionada se puede determinar de las referencias que se mencionan anteriormente y que se incorporan en la presente invención como referencia. Para compuestos de antiresorción clínicamente aprobados, la dosificación
15 apropiada se puede encontrar en las etiquetas del producto.

La cantidad apropiada del agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente a ser utilizado se puede determinar mediante experimentación rutinaria con modelos animales. Un modelo de este tipo incluye, pero no se limita a, modelos de ratas intactas y a las que se les ha
20 extirpado quirúrgicamente los ovarios, modelos de hurón, canino, y modelos de osteoporosis de primates no humanos así como también modelos es desuso de la osteoporosis.

La escala de dosificación para la administración sistémica de los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente de la presente
25 invención es de 0,01 a 1000 $\mu\text{g/kg}$, aproximadamente, del peso corporal por día, preferiblemente de 0,05 a 100 $\mu\text{g/kg}$, aproximadamente, del peso

corporal por día, más preferiblemente de 0,1 a 50 $\mu\text{g/kg}$, aproximadamente, del peso corporal por día. Los niveles plásmicos se esperan que estén en la escala de 0,01 a 500 ng/ml, aproximadamente, más preferiblemente de 0,05 a 100 ng/ml, aproximadamente, y aún más preferiblemente de 0,1 a 50 ng/ml, aproximadamente.

Aun cuando estas dosificaciones se basan en regímenes de administración diaria, también se pueden utilizar dosificaciones acumuladas semanales o mensuales para calcular los requisitos clínicos. Los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente de la presente invención se pueden administrar, en base a una dosificación semanal, más frecuentemente que una vez al día. Por lo tanto, la dosificación semanal se puede dividir en 3, 4, 5, 6, o 7 dosificaciones diarias, preferiblemente 5, 6, o 7 dosificaciones diarias.

El suministro prologado (que también se menciona como "administración prolongada") del agonista FP que no ocurren naturalmente resulta en una separación de dosis mejorada entre efectos secundarios y el efecto óseo deseado. Como se utiliza en la presente invención, "suministro prolongado" significa que la dosificación diaria total se suministra a dentro de la circulación del sujeto durante un período de tiempo de por lo menos 6 horas aproximadamente hasta 24 horas aproximadamente. Los períodos de suministro prolongado preferidos son por lo menos 12 horas aproximadamente y hasta 24 horas aproximadamente. Ejemplos de suministro prolongado incluyen la administración del agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente por vía de un parche transdérmico o una bomba subcutánea que suministra la dosis diaria total durante un período de 24 horas.

Se cree que el aplanamiento de la curva de concentración plásmica que resulta de suministro prolongado mitiga los efectos secundarios mientras mantiene la eficacia ósea. Se cree adicionalmente que la administración de agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente con vidas medias extendidas igualmente resultará en un aplanamiento de la curva de concentración plásmica sin prolongar la administración.

Formas de Dosificación y Métodos de Administración

El compuesto de antiresorción y el compuesto de agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente cada uno se puede administrar en una variedad de composiciones farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las composiciones farmacéuticamente aceptables contienen un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente invención, significa uno o más diluentes o sustancias de encapsular de carga sólidos o líquidos que son adecuados para ser administrados a un sujeto. El término "compatible", como se utiliza en la presente invención, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados con el compuesto, y uno con otro, de manera que no existe una interacción que reduciría substancialmente la eficacia farmacéutica de la composición bajo condiciones ordinarias de uso. Por supuesto, el portador farmacéuticamente aceptable debe ser de suficientemente alta pureza y suficientemente baja toxicidad para hacerlo adecuado para administrar al sujeto que está siendo tratado.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de estos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sucrosa; almidones, tales como

almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, celulosa de etilo, celulosa de acetato; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico, estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites
5 vegetales tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma: polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, tales como Tweens®; agentes humedecedores tales como sulfato de laurilo sódico; agentes colorantes;
10 agentes de sabor, excipientes; agentes de formar en tabletas; estabilizantes, antioxidantes; preservativos; agua libre de pirógeno; salina isotónica; y soluciones tampones de fosfato.

La selección de un portador farmacéuticamente aceptable para ser utilizado junto con un compuesto básicamente se determina por la manera
15 que el compuesto va a ser administrado. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar sistémicamente, incluyendo transdérmicamente, oralmente y/o parenteralmente, incluyendo inyección subcutánea o intravenosa, y/o intranasalmente.

Un método preferido para administrar los bisfosfonatos es
20 oralmente, en una forma de dosificación unitaria (i.e., una forma de dosificación que contiene una cantidad de activo adecuado para administrar en una dosis individual, según la práctica médica razonable) e intravenosamente. Las formas de dosificación unitaria preferidas para el bisfosfonato incluyen tabletas, cápsulas, suspensiones, y soluciones, que
25 comprenden una cantidad segura y eficaz de activo.

Métodos preferidos para administrar compuestos de estrógeno son

oral y transdérmicamente, en una forma de dosificación unitaria (i.e., una forma de dosificación que contiene una cantidad de activo adecuado para administrar en una dosis individual, según la práctica médica razonable). Las formas de dosificación unitaria preferidas para compuestos de estrógeno incluyen tabletas, cápsulas, suspensiones, soluciones, y parches transdérmicos que comprenden una cantidad segura y eficaz de activo.

Métodos preferidos de administrar los SERM son oral y transdérmicamente, en una forma de dosificación unitaria (i.e., una forma de dosificación que contiene una cantidad de activo adecuada para administrar en una dosis individual, según la práctica médica razonable). Las formas de dosificación unitaria preferidas para los SERM incluyen tabletas, cápsulas, suspensiones, soluciones, y parches transdérmicos que comprenden una cantidad segura y eficaz de activo.

Un método preferido de administrar compuesto de calcitonina es por vía de inyección subcutánea en una forma de dosificación unitaria. Las formas de dosificación unitaria preferidas par inyectar incluyen soluciones estériles de agua, salina fisiológica, o mezclas de estos. El pH de las soluciones antes mencionadas se deben ajustar a 7,4 aproximadamente.

Otras formas de dosificación para compuestos de calcitonina incluyen nasal, transdermal, rectal, sublingual, y oral. Las formas orales preferidas incluyen, por ejemplo, liposomas, emulsiones de lípidos, y jaulas proteinaceas.

Un método preferido de administrar agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente es por vía de suministro transdérmico. Las formas preferidas de dosificación transdérmico incluyen parches transdérmicos,

cremas, ungüentos, geles y similares. Otro método de administrar los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente es por vía de inyección subcutánea en una forma de dosificación unitaria. Las formas preferidas de dosificación unitaria incluyen solución estéril de agua, salina fisiológica, o mezclas de estos. El pH de las soluciones se debe ajustar a 7,4 aproximadamente. Aun otro método preferido de administrar los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente y los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente es por vía de implante subcutáneo y otras formas de dosificación subcutáneas de liberación lenta.

10 Otras formas de dosificación preferidas de agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente incluyen nasal, rectal, sublingual, y oral. Portadores adecuados para inyección o implantes quirúrgicos incluyen hidrogeles, dispositivos de liberación controlada o sostenida, ácido poliláctico, y matrices de colágeno. Los dispositivos para implante se
15 puede recubrir con el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente. El agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente se puede disolver en un tampón y se pueden mezclar con un gel de colágeno que luego se recubre sobre el extremo poroso del dispositivo de implante.

20 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran formulaciones de la presente invención.

Ejemplo I

El agonista FP, fluprostenol, y el bisfosfonato, risedronato (ActonelTM), se administran a una mujer de 65 años quien tiene masa ósea reducida y ha sido diagnosticada con osteoporosis por su médico. La
25 mujer se trata con un parche transdérmico que suministra 10 µg/kg, de fluprostenol durante un período de 24 horas y una tableta de 5 mg de

risedronato. Este tratamiento se continúa durante 24 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación a la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA)

5

Ejemplo II

El agonista FP, fluprostenol, y el bisfosfonato, risedronato (Actonel™) se administran a una mujer de 65 años quien tiene masa ósea reducida y ha sido diagnosticada con osteoporosis por su médico. La mujer se trata con un parche transdérmico que suministra 10 µg/kg de fluprostenol durante un período de 24 horas y una tableta de 5 mg de risedronato. Este tratamiento se continúa durante 24 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación a la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). En este momento, se le administra una tableta de 5 mg de risedronato en la boca una vez al día para mantener las ganancias óseas producidas por el fluprostenol durante 2 años o como sea requerido como se determina mediante mediciones DXA todos los años.

10

15

Ejemplo III

El agonista FP, fluprostenol, se administra a una mujer de 65 años quien tiene masa ósea reducida y ha sido diagnosticada con osteoporosis por su médico. La mujer se trata con un parche transdérmico que suministra 10 µg/kg de fluprostenol durante un período de 24 horas y una tableta de 5 mg de risedronato. Este tratamiento se continúa durante 24 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación a la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble

20

25

energía (DXA). En este momento, se le administra una tableta de 5 mg de risedronato (Actonel™) por vía bucal una vez al día para mantener las ganancias óseas producidas por el fluprostenol durante 2 años o como sea requerido como se determina mediante mediciones DXA todos los años.

5

Ejemplo IV

El bisfosfonato, risedronato (Actonel™), se administra a una mujer de 65 años quien tiene masa ósea reducida y ha sido diagnosticada con osteoporosis por su médico. La mujer se trata con una tableta diaria de 5 mg. Este tratamiento se continúa durante 24 meses. En este momento, como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), no ocurre pérdida ósea vertebral adicional, pero la espina aún se considera osteoporótica. Este tratamiento se continúa durante 24 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación con la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

10

15

Ejemplo V

El suplemento de estrógeno Premarin, se administra a una mujer de 65 años quien tiene masa ósea reducida y ha sido diagnosticada con osteoporosis por su médico. La mujer se trata con una tableta diaria de 0,625 mg. Este tratamiento se continúa durante 24 meses. En este momento, como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), no ocurre pérdida ósea vertebral adicional, pero la espina aún se considera osteoporótica. Luego se trata diariamente con tanto estrógeno como con una tableta de 0,625 y un parche transdérmico que suministra 10 µg/kg de fluprostenol durante un periodo de 24 horas. Este

20

25

tratamiento combinado se continúa durante 24 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación con la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

5

Ejemplo VI

El suplemento de estrógeno Premarin, se administra a una mujer de 65 años quien tiene masa ósea reducida y ha sido diagnosticada con osteoporosis por su médico. La mujer se trata con una tableta diaria de 0,625 mg. Este tratamiento se continúa durante 24 meses. En este momento, como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), no ocurre pérdida ósea vertebral adicional, pero la espina aún se considera osteoporótica. Luego se trata diariamente con un parche transdérmico que suministra 10 μ g/kg de fluprostenol durante un período de 24 horas. Este tratamiento combinado se continúa durante 24 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación con la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). En este momento, se le administra una tableta de 5 mg de risedronato (ActonelTM) por vía bucal una vez al día para mantener la ganancia ósea producida por fluprostenol durante 2 años o como sea requerido como se determina por mediciones anuales de DXA.

10

15

20

Ejemplo VII

El agonista FP, fluprostenol, se administran a una mujer de 63 años quien tiene masa ósea reducida y ha sido diagnosticada con osteoporosis por su médico. La mujer se trata con una bomba subcutánea implantable que suministra 10 μ g/kg de fluprostenol durante un período de 24 horas.

25

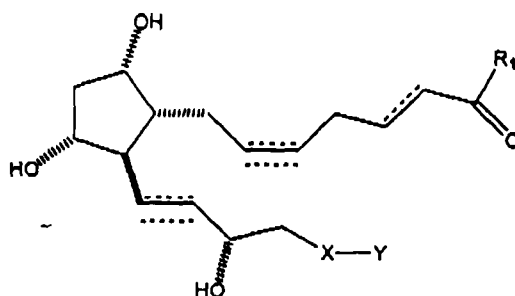
Este tratamiento combinado se continúa durante 6 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación con la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). En este momento, se le administra una tableta de 5 mg de risedronato (ActonelTM) por vía bucal una vez al día para mantener la ganancia ósea producida por fluprostenol durante 6 meses. En este momento, para aumentar adicionalmente la masa ósea como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), nuevamente se trata con 10 µg/kg de fluprostenol durante un período de 24 horas. Este tratamiento se continúa durante 6 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación con la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). En este momento, se le administra una tableta de 5 mg de risedronato (ActonelTM) por vía bucal una vez al día para mantener la ganancia ósea producida por fluprostenol durante 2 años o como sea requerido como se determina por mediciones anuales de DXA.

Aun cuando realizaciones particulares de la presente invención han sido descritas, será obvio para aquellas personas con experiencia en la técnica que distintos cambios y modificaciones a las composiciones que se revelan en la presente invención se pueden realizar sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

Lo que se reivindica es :

1. Un método para incrementar el volumen óseo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad segura y efectiva de un compuesto antireabsorbente y una cantidad segura y efectiva de un agonista selectivo FP de ocurrencia no natural.
2. El método de la Reivindicación 1, donde el agonista selectivo FP de ocurrencia no natural para el receptor FP sobre otros receptores prostaglandina excitativos, en una relación de al menos 1 :10.
3. El método de la Reivindicación 2, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es además selectivo sobre todos los otros receptores prostanoídes en una relación de al menos 1 :10.
4. El método de la Reivindicación 3, donde el agonista selectivo FP de ocurrencia no natural para el receptor FP sobre otros receptores prostaglandina excitativos, en una relación de al menos 1 :20.
5. El método de la Reivindicación 4, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es además selectivo sobre todos los otros receptores prostanoídes en una relación de al menos 1 :20.

6. El método de la Reivindicación 5, donde el agonista selectivo FP de ocurrencia no natural para el receptor FP sobre otros receptores prostaglandina excitativos, en una relación de al menos 1 :50.
7. El método de la Reivindicación 6, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es además selectivo sobre todos los otros receptores prostanoïdes en una relación de al menos 1 :50.
8. El método de la Reivindicación 7, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es un análogo de prostaglandina.
9. El método de la Reivindicación 8, donde el análogo de prostaglandina tiene la fórmula general :



donde :

R_1 es hidroxilo, un medio salino catiónico, una amina o éster farmacéuticamente aceptable o biometabolizable compuesta de desde 1 hasta 12 átomos ;

X es $(CH_2)_n$ donde n es 0 hasta 3, NH, S u O ; y

Y es un medio cicloalquilo o aromático, tanto sustituido como no sustituido.

10. El método de la Reivindicación 8, donde el análogo de prostaglandina es seleccionado del grupo consistente de clopostrenol (estrumato), fluprostenol (equimato), tiaprost, alfaprostol, delprostenato, froxiprost, 9-alfa, 11-alfa, ácido 15-alfa-trihidroxi-16- (3-clorofenoxi)-omega-tetranor-prosta-4-cis-13-trans-dienoico, 17-((3-trifluorometilo)fenilo)-17-trinor-prostaglandina $F_{2\alpha}$, 13,14-dihidro-18-tienilo-18-dinor prostaglandina $F_{1\alpha}$, 13,14-dihidro-16-((3-trifluorometilo)fenoxi)-16-tetranor prostaglandina $F_{1\alpha}$, latanoprost y sus análogos.

11. El método de la Reivindicación 7, donde el compuesto antireabsorbente es un biofosfonato.

12. El método de la Reivindicación 11, donde el biofosfonato es seleccionado del grupo consistente de : ácido 1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico (etidronato); ácido diclorometileno bisfosfónico (clodronato); ácido 3-amino-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico (pamidronato); ácido 6-amino-1-hidroxi-hexilideno-1,1-bisfosfónico (neridronato); ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico (alendronato); ácido 2-(3-piridinilo)-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico (risedronato); ácido 2-(N-imidazolilo)-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico (zoledronato); ácido 3-(N-pentil-N-metilamino)-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico; ácido N-cicloheptilaminometileno bisfosfónico (incadronato); ácido S-(p-clorofenilo)tiometileno bisfosfónico (tiludronato); ácido (7-dihidro-1-piridina)metileno bisfosfónico; ácido (7-dihidro-1-

piridina) hidroximetileno bisfosfónico ; ácido (6-dihidro-2-piridina)hidroximetileno bisfosfónico ; ácido 2-(6-pirolopiridina)-1-hidroxietano-1,1-bisfosfónico ; ácido 3-dimetilamino-1-hidroxipropilideno bisfosfónico (olpadronato) ; ácido 1-hidroxi-2-imadazo(1,2-a)piridina-3-iletilideno bisfosfónico.

13. El método de la Reivindicación 7, donde el compuesto antireabsorbente es un compuesto estrógeno.

14. El método de la Reivindicación 13, donde el compuesto estrógeno es seleccionado del grupo consistente de : estradiol, estrona, estriol, equilin, equilenin, cipionato de estradiol, valerato de estradiol, estradiol etinilo, fosfato de poliestradiol, estropipato, dietilestil-bestrol, dienestrol, clorotrianiseno.

15. El método de la Reivindicación 7, donde el compuesto antireabsorbente es un SERM.

16. El método de la Reivindicación 15, donde el SERM es seleccionado del grupo consistente de : tamoxifen y raloxifeno.

**MÉTODO DE AUMENTAR EL VOLUMEN ÓSEO UTILIZANDO
AGONISTAS FP SELECTIVOS QUE NO OCURREN
NATURALMENTE Y COMPUESTOS DE ANTIRESORCIÓN**

5

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee nuevos métodos para aumentar el volumen óseo, métodos de aumentar el número trabecular, y métodos para tratar o prevenir los trastornos óseos que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un compuesto de antiresorción a un sujeto que requiere tal tratamiento.

10

15

20

25

Nota
Los folios 43, 44 Tarjetas de archivos
temático y de propietarios fueron retirados
para archivar

26 - Abril - 2000

Nota :
Se retira el folio 42 correspondiente
al Extracto para Publicación

202040 .

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención

☒

Modelo de Utilidad

—

45

- | | |
|---|--------------------------|
| ☒ Nombre e identificación del solicitante - 1 | ☐ |
| ☒ Nombre e identificación del inventor - 1 | ☐ |
| ☒ Título o nombre de la invención - 1 | ☐ |
| ☒ Descripción - 3 | ☐ |
| ☒ Reivindicaciones - 3 | ☐ |
| ☒ Resumen - 1 | ☐ |
| ☒ Comprobante de pago - 2 | ☐ |

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA


FIRMA RESPONSABLE

Fecha _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-015567

Fecha: 6 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995,
del folio 79.494 al folio 79.499 del
libro de Protocolo N° 272, obra el poder
N° 15.698 conferido por THE PROCTER &
GAMBLE COMPANY

domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE v/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE v/o LUIS PATIÑO LEYVA v/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-03-06
430

EXPEDIENTE 0-015567

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 6 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2000-04-26
430

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC627
00 015.567
A61K31/20

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Abril 26, 2000EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

EXPEDIENTE 0-015567

AUTO 0620

2000-05-04

430

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora Jimena Escobar Uribe, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 4 MAY 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA